

СТАТЬЯ

УДК 616.379-008.64:616.314.17-008.1

**ВЗАИМОСВЯЗЬ И МЕХАНИЗМЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ
МЕЖДУ ПАРОДОНТИТОМ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ****Голубенко А.В., Ануфриева Е.И., Макеева А.В.***ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет
имени Н.Н. Бурденко» Министерства Здравоохранения Российской Федерации,
Воронеж, e-mail: anya03av@mail.ru*

Пародонтит и диабет являются двумя широко распространёнными и взаимосвязанными хроническими болезнями. Сахарный диабет может вызывать пародонтит. Пародонтит – это воспалительное заболевание, поражающее ткани, окружающие зубы, и костную ткань челюсти, является одним из распространенных осложнений сахарного диабета. Существует двусторонняя связь между диабетом и пародонтитом, в которой микробиом, воспаление, иммунный ответ, окислительный стресс и генетика играют важную роль. Целью данного исследования явился анализ данных о молекулярных патофизиологических изменениях, которые связаны с сахарным диабетом и пародонтитом. Материалом для изучения послужил обзор и анализ литературы по тематике исследования. Результаты исследования: в последние годы показано, что сахарный диабет может изменить состав поддесневой микробиоты. Сахарный диабет, влияя на микробиоту полости рта и иммунную систему усугубляет воспалительные процессы пародонта, а гипергликемия способствует накоплению продуктов окислительного стресса и конечных продуктов гликирования, которые повреждают пародонтальные ткани и препятствуют их регенерации. Исследование подчеркивает, что сахарный диабет является основным фактором риска развития пародонтита и может повышать патогенность микробиоты пародонтита. Пародонтит и сахарный диабет оказывают взаимное влияние друг на друга, что делает понимание этой сложной взаимосвязи необходимым для разработки эффективных методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: пародонтит, сахарный диабет, микробиом, воспаление, иммунный ответ, патогенез**RELATIONSHIPS AND MECHANISMS OF ACTION
BETWEEN PERIODONTITIS AND DIABETES MELLITUS****Golubenko A.V., Anufrieva E.I., Makeeva A.V.***Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Voronezh, e-mail: anya03av@mail.ru*

Periodontitis and diabetes are two common and interrelated chronic diseases. Diabetes mellitus can cause periodontitis. Periodontitis is an inflammatory disease that affects the tissues surrounding the teeth and the jaw bone, and is one of the common complications of diabetes mellitus. There is a two-way relationship between diabetes and periodontitis, in which the microbiome, inflammation, immune response, oxidative stress, and genetics play an important role. The aim of this study was to analyze data on molecular pathophysiological changes that are associated with diabetes mellitus and periodontitis. The material for the study was a review and analysis of the literature on the topic of the study. Results of the study: in recent years, it has been shown that diabetes mellitus can change the composition of the subgingival microbiome. Diabetes mellitus, affecting the oral microbiota and the immune system, aggravates periodontal inflammatory processes, and hyperglycemia promotes the accumulation of oxidative stress products and advanced glycation end products that damage periodontal tissues and impede their regeneration. The study emphasizes that diabetes mellitus is a major risk factor for periodontitis and can increase the pathogenicity of periodontitis microbiota. Periodontitis and diabetes mellitus have a mutual influence on each other, which makes understanding this complex relationship necessary for the development of effective prevention and treatment methods.

Keywords: periodontitis, diabetes mellitus, microbiome, inflammation, immune response, pathogenesis**Введение**

Пародонтит и сахарный диабет (СД) – это два широко распространенных хронических заболевания, которые значительно ухудшают самочувствие и общее состояние здоровья [1]. СД, в частности, представляет собой группу метаболических нарушений, возникающих из-за проблем с выработкой или использованием инсулина. Ключевым призна-

ком диабета является повышенный уровень сахара в крови, который, в свою очередь, может привести к серьезным долгосрочным осложнениям, повышению смертности и сокращению продолжительности жизни [2].

Пациенты с диабетом более восприимчивы к пародонтиту, и наоборот, пародонтит может усугубить состояние больных с СД. Согласно последним данным Меж-

дународной диабетической Федерации, в 2021 году распространенность СД в мире достигла 529 млн человек. Предполагается, что к 2045 году число больных СД достигнет 783 млн человек. Высокий уровень заболеваемости, инвалидности, смертности и стремительный рост СД создают серьезные проблемы для системы здравоохранения. Хронические заболевания, связанные с СД, могут поражать различные органы, в том числе вызывая микро- и макрососудистые заболевания (диабетическая нефропатия, периферическая диабетическая нейропатия и диабетическая ретинопатия, что в конечном итоге может привести к потере зрения) [3].

Пародонтит – это хроническое воспалительное заболевание, при котором происходит разрушение тканей пародонта и уменьшение объема альвеолярной кости и альвеолярного гребня, и при отсутствии должного лечения приводит к потере зубов. У людей с СД 1 типа риск развития пародонтита выше, чем у людей без диабета [4-6]. Исследования показали, что распространенность пародонтита у пациентов с СД 1 типа может варьироваться от 10% до 46% в зависимости от возраста и стажа заболевания [7, 8]. СД 2 типа встречается чаще и как правило, распространенность пародонтита у данных пациентов выше и составляет от 30% до 60% [9, 10]. При игнорировании первичных признаков пародонтита могут также развиваться и другие осложнения, например, язвенная болезнь желудка, почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, эмфизема лёгких, пневмония и т.д.

Одним из характерных признаков пародонтита является наличие пародонтального кармана, который может быть диагностирован с помощью зондирования. По глубине пародонтального кармана выделяют три основных степени тяжести развития пародонтита: легкая, средняя, тяжелая, которые позволяют определить уровень разрушения тканей (рис. 1) [11].

Диабет и пародонтит – независимо связаны и опосредованы сложными взаимодействиями между микробиомом, воспалением, иммунным ответом организма, окислительным стрессом, генетикой и другими факторами. Точные молекулярные механизмы, связывающие их, а также пути взаимодействия между диабетом и изменениями в тканях пародонта до конца не изучены.

Целью данного исследования является анализ данных о молекулярных патофизиологических изменениях, связанных с пародонтитом и СД.

Материалы и методы исследования

Был проведен обзор и анализ литературы, в том числе из базы данных PubMed, eLibrary.

Результаты исследования и их обсуждение

В последние годы многие исследования показали, что СД может изменить состав и биоразнообразие поддесневой микробиоты. Как правило плохой гликемический контроль и длительная гипергликемия были вовлечены в качестве факторов риска заболеваний пародонта (рис. 2) [1, 12].

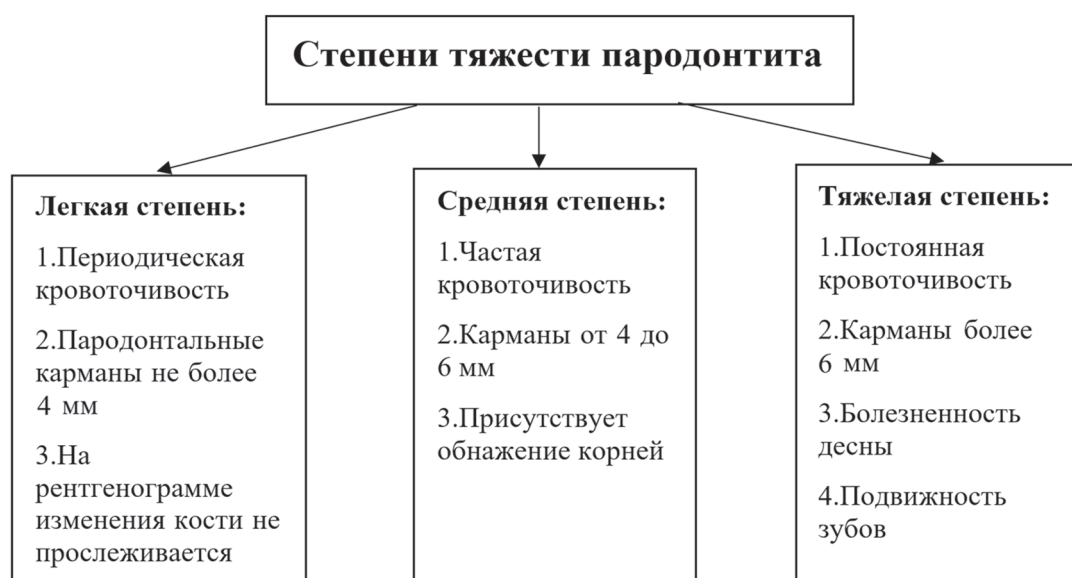


Рис. 1. Степени тяжести развития пародонтита (Н.Н. Аболмасова, А.И. Николаева) [11]

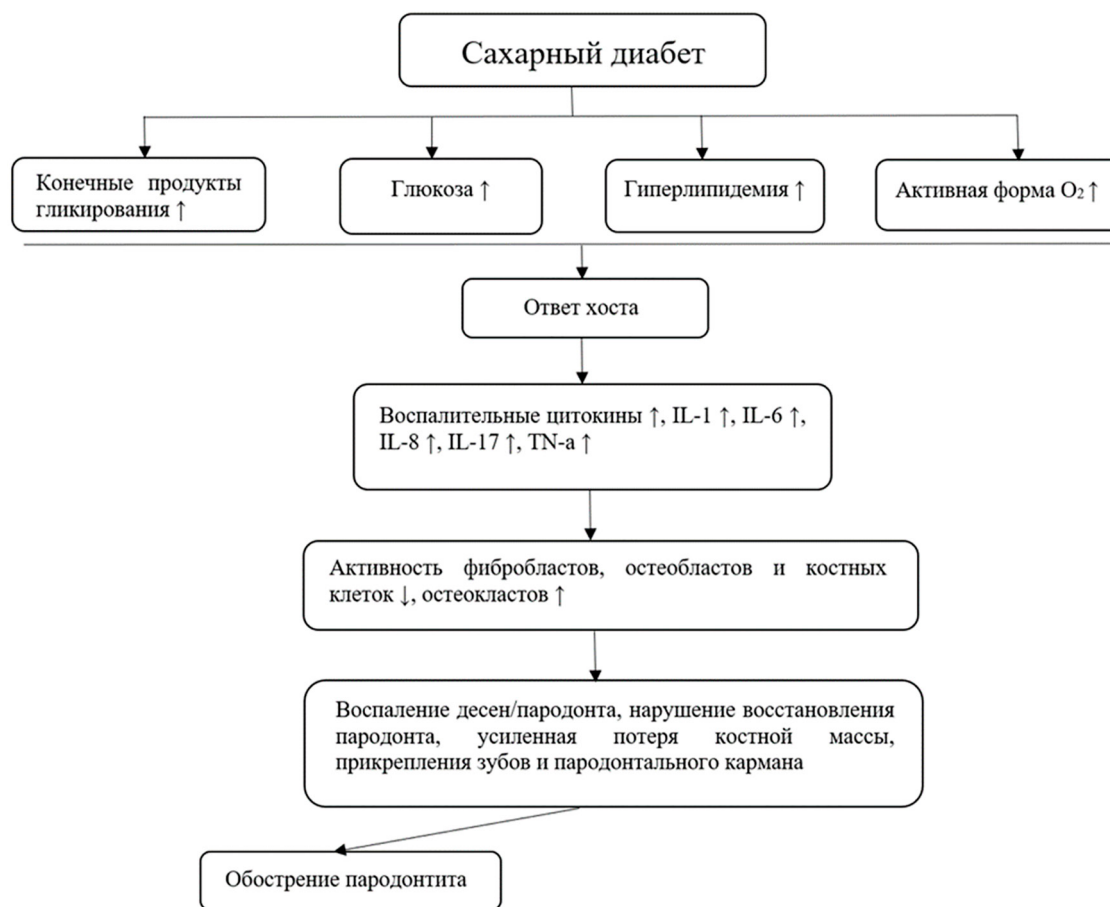


Рис 2. Влияние гликемического контроля и гипергликемии на развитие пародонтита
 Источник: составлено авторами: Chung Y.L., Lee J.J., Chien H.H., Chang M.C., Jeng J.H. [1]

Пациенты с СД 2 типа более восприимчивы к пародонтальным патогенам и имеют более высокий риск развития пародонтита. Диабет повышает уровень глюкозы, конечных продуктов гликирования, гиперлипидемии и активных форм кислорода в тканях пародонта, что приводит к усилению воспаления и влияет на фибробласты, остеобласты и остеокласты, тем самым усиливая воспаление тканей, образование пародонтальных карманов и резорбцию альвеолярной кости [12, 13].

СД может изменять микробиоту полости рта, и этот эффект частично обращается вспять только за счет введения антител медиаторов воспаления IL-17, RANKL и IL-6, что указывает на то, что СД, бактериальный состав полости рта и воспаление имеют сильную корреляцию [12].

Воспаление является еще одним ключевым фактором связи между СД и пародонтитом, так как оба состояния ассоциируются с выраженными воспалительными процессами [14]. Воспаление – это защитная реакция тканей пародонта на бактериальные

вредные раздражители, процесс, направленный на восстановление баланса путем устранения вредных раздражителей, таких как патогены. Развитие диабета 1 типа часто связано с нарушениями в иммунной регуляции, что приводит к активации врожденной иммунной системы и увеличению числа аутореактивных Т- и В-лимфоцитов, вырабатывающих аутоантитела. Для развития диабета 2 типа характерна неспособность островковых β-клеток поджелудочной железы компенсировать высокие уровни глюкозы, что обусловлено снижением инкретинового ответа и увеличением секреции глюкагона. Функциональные нарушения естественных киллеров и В-клеток, а также изменения в пролиферации макрофагов и Т-клеток способствуют прогрессированию СД 2 типа [15].

Хотя микробный дисбиоз непосредственно влияет на ткани пародонта, микроорганизмы также играют важную роль в усилении воспалительной реакции восприимчивых хозяев, образуя устойчивые биопленки на зубах в процессе прогресси-

рования пародонтита. Накопление зубного налета вызывает воспаление тканей пародонта, что изменяет окружающую среду и способствует росту грамотрицательных бактерий. Дальнейшие неконтролируемые воспалительные и иммунные реакции значительно ускоряют разрушение тканей [16].

Нейтрофилы являются важным компонентом врожденного иммунитета, формируя первую эффективную линию защиты хозяина от пародонтальных бактерий. Нейтрофильный гомеостаз может поддерживать баланс между защитой и разрушением организма, и любой дисбаланс может привести к повреждению тканей пародонта [12]. Дисфункциональные нейтрофилы могут вызывать повреждение тканей пародонта посредством высвобождения медиаторов воспаления или ферментов, разрушающих ткани. У пациентов с СД и плохим гликемическим контролем нейтрофилы могут быть активированы заранее, чтобы увеличить повреждение пародонта за счет повышения активности протеинкиназы C. Плохо функционирующие нейтрофилы могут усиливать повреждение тканей, производить больше супероксидных и провоспалительных цитокинов, а также хемокинов и увеличивать количество нейтрофилов в ткани пародонта. Кроме того, уровни кальпротектина, основного цитоплазматического белка в нейтрофилах, значительно выше у пациентов с пародонтитом и СД 2 типа, чем у пациентов с хроническим пародонтитом [17].

Макрофаги являются еще одним типом клеток, связанным с иммунным ответом и, как полагают, способствуют развитию пародонтита. СД может увеличивать поляризацию провоспалительного фенотипа M1 макрофагов, тем самым увеличивая восприимчивость и тяжесть заболевания пародонта, а количество макрофагов противовоспалительного фенотипа M2 соответственно уменьшается. Классические пути активируют провоспалительные макрофаги M1, которые участвуют в производстве воспаления, в то время как противовоспалительные макрофаги M2 участвуют в подавлении воспаления. Системные метаболические изменения, вызванные гипергликемией, при СД, и резистентностью к инсулину, могут изменить поляризацию и функцию макрофагов, усилить миелопоэз и привести к увеличению высвобождения моноцитов, которые являются предшественниками макрофагов. Нейтрофилы уничтожают пародонтальные микроорганизмы, фагоцитируя их или высвобождая нейтрофильные внеклеточные ловушки, а затем запускают апоптоз и немедленный эффероцитоз, наряду с этим запускаются макрофаги, чтобы предотвратить

большее повреждение тканей пародонта. Тем не менее, хроническое расстройство у пациентов с СД обычно приводит к длительному воспалению и стойкости нейтрофилов и макрофагов, что усугубляет воспаление пародонта [18, 19].

В дополнение к воспалительной реакции, опосредованной пародонтальными патогенами, и последующей продукцией чрезмерного количества активных форм кислорода (АФК), вызванного нейтрофилами, некоторые данные свидетельствуют о том, что гипергликемия, вызванная диабетом, также может приводить к накоплению продуктов окислительного стресса в ткани пародонта. Высокие уровни гликемии индуцируют АФК путем чрезмерной активации полиольных путей, гексозаминовых путей и сигнальных путей рецепторов конечных продуктов неферментативного гликообразования (AGE/RAGE), увеличивая образование AGE, митохондриальную дисфункцию и значительное увеличение окислительных веществ [19-21].

Являясь одним из основных механизмов заболевания, AGE/RAGE являются основным связующим звеном между диабетом и его осложнениями. Исследования показывают, что при хроническом пародонтите, связанном с сахарным диабетом, накопленные AGE/RAGE в пародонте увеличиваются. Синергетический эффект и AGE/RAGE может вызвать повреждение пародонта при СД. AGE/RAGE усиливают клеточную аутофагию, активируя сигнальный путь (ERK) и изменяя проницаемость клеточных мембран, что увеличивает уровень окислительного стресса в пародонте. Исследования показывают, что AGE/RAGE, накопленные в пародонтальной ткани, способствуют выработке воспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-8. Кроме того, КПП и TNF-α могут усиливать действие окислительных веществ и снижать остеогенную дифференцировку. Чрезмерные АФК, возникающие при диабете, приводят к повреждению теломер стволовых клеток периодонтальной связки (PDLSC) и нарушают регенерацию пародонтальных тканей [22, 23].

Основываясь на выше сказанном, мы обнаруживаем связь между СД и пародонтитом.

Выводы

Таким образом, обобщив информацию о взаимосвязи и механизмах взаимодействия между СД и пародонтитом, можно сделать вывод, что СД является основным фактором риска развития пародонтита и может повышать патогенность микробиоты пародонтита.

Более глубокое понимание механизмов связи между СД и пародонтитом поможет лучше объяснить взаимное влияние метаболических и воспалительных заболеваний и обеспечить теоретическую основу для поиска новых системных комплексных методов лечения пародонтита и СД, а также блокировать их взаимосвязь.

Взаимосвязь между пародонтитом и СД является сложным и многогранным явлением, и понимание взаимодействия этих двух хронических заболеваний имеет решающее значение для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения.

Список литературы

1. Chung Y.L., Lee J.J., Chien H.H., Chang M.C., Jeng J.H. Interplay between diabetes mellitus and periodontal/pulpal-periapical diseases // *J Dent Sci.* 2024. 1338-1347. DOI: 10.1016/j.jds.2024.03.021.
2. Enteghad S., Shirban F., Nikbakht M.H., Bagherniya M., Sahebkar A. Relationship Between Diabetes Mellitus and Periodontal/Peri-Implant Disease: A Contemporaneous Review // *Int Dent J.* 2024. P. 426-445. DOI: 10.1016/j.identj.2024.03.010.
3. Matoori S. Diabetes and its complications // *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2022. P. 513-515. DOI: 10.1021/acscptsci.2c00122.
4. Bitencourt F.V., Nascimento G.G., Costa S.A., Andersen A., Sandbæk A., Leite F.R.M. Co-Occurrence of periodontitis and diabetes-related complications // *J Dent Res.* 2023. P. 1088-1097. DOI: 10.1177/00220345231179897.
5. Herrera D., Sanz M., Shapira L., Brotons C., Chapple I., Frese T., Graziani F., Hobbs F.D.R., Huck O., Hummers E., Jepsen S., Kravtchenko O., Madianos P., Molina A., Ungan M., Vilaseca J., Windak A., Vinker S. Periodontal diseases and cardiovascular diseases, diabetes, and respiratory diseases: Summary of the consensus report by the European Federation of Periodontology and WONCA Europe // *Eur J Gen Pract.* 2024. P. 325-327.
6. Duda-Sobczak A., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Wyganowska-Swiatkowska M. Type 1 diabetes and periodontal health // *Clin Therapeut.* 2018. P. 823-827. DOI: 10.1016/j.clinthera.2018.01.011.
7. Preshaw P.M., Alba A.L., Herrera D., Jepsen S., Konstantinidis A., Makrilakis K., et al. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship // *Diabetologia.* 2012. P. 21-31. DOI: 10.1007/s00125-011-2342-y.
8. Graves D.T., Ding Z., Yang Y. The impact of diabetes on periodontal diseases // *Periodontol.* 2000. P. 214-224. DOI: 10.1111/prd.12318.
9. Cao X., Huo P., Li W., Li P., He L., Meng H. Interactions among moderate/severe periodontitis, ADIPOQ-rs1501299, and LEPR-rs1137100 polymorphisms on the risk of type 2 diabetes in a Chinese population // *Arch Oral Biol.* 2019. P. 26-32. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2019.05.014.
10. Sandhya Pavankumar, Pavan Kumar Yellarthi, Sandeep Jn, Ramanarayana Boyapati, Trinath Kishore Damera, Naveen Vital Kumar G. Evaluation of periodontal status in women with polycystic ovary syndrome versus healthy women: a cross-sectional study // *J Yeungnam Med Sci.* 2023. P. 17-22. DOI: 10.12701/jyms.2023.00143.
11. Аболмасова Н.Н., Николаева А.И. Пропедевтика стоматологических заболеваний: учебник для студентов вузов. М.: книга по требованию МЕДпресс-информ, 2015. 784 с.
12. Zhao M., Xie Y., Gao W., Li C., Ye Q., Li Y. Diabetes mellitus promotes susceptibility to periodontitis-novel insight into the molecular mechanisms // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. P. 14-15. DOI: 10.3389/fendo.2023.1192625.
13. Wu C.Z., Yuan Y.H., Liu H.H., Li S.S., Zhang B.W., Chen W., et al. Epidemiologic relationship between periodontitis and type 2 diabetes mellitus // *BMC Oral Health.* 2020. № 20. DOI: 10.1186/s12903-020-01180-w.
14. Verhulst M.J.L., Loos B.G., Gerdes V.E.A., Teeuw W.J. Evaluating all potential oral complications of diabetes mellitus // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019. P. 54-56. DOI: 10.3389/fendo.2019.00056.
15. Bunte K., Beikler T. Th17 cells and the IL-23/IL-17 Axis in the pathogenesis of periodontitis and immune-mediated inflammatory diseases // *Int J Mol Sci.* 2019. P. 20-22. DOI: 10.3390/ijms20143394.
16. Lamont R.J., Koo H., Hajishengallis G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions // *Nat Rev Microbiol.* 2018. P. 45-59. DOI: 10.1038/s41579-018-0089-x.
17. Castanheira F.V.S., Kubes P. Neutrophils and NETs in modulating acute and chronic inflammation // *Blood.* 2019. P. 78-85. DOI: 10.1182/blood-2018-11-844530.
18. Hajishengallis E., Hajishengallis G. Neutrophil homeostasis and periodontal health in children and adults // *J Dent Res.* 2014. P. 231-237. DOI: 10.1177/0022034513507956.
19. Alba-Loureiro T.C., Munhoz C.D., Martins J.O., Cerchiaro G.A., Scavone C., Curi R., et al. Neutrophil function and metabolism in individuals with diabetes mellitus // *Braz J Med Biol Res.* 2007. P. 1037-44. DOI: 10.1590/s0100-879x2006005000143.
20. Zhuang Z., Yoshizawa-Smith S., Glowacki A., et al. Induction of M2 macrophages prevents bone loss in murine periodontitis models // *J Dent Res.* 2018. P. 200-208. DOI: 10.1177/0022034518805984.
21. Kashiwagi Y., Takedachi M., Mori K., Kubota M., Yamada S., Kitamura M., et al. High glucose-induced oxidative stress increases IL-8 production in human gingival epithelial cells // *Oral Dis.* 2016. P. 578-84. DOI: 10.1111/odi.12502.
22. Taguchi K., Fukami K. RAGE signaling regulates the progression of diabetic complications // *Front Pharmacol.* 2023. P. 215-217. DOI: 10.3389/fphar.2023.1128872.
23. Chen Y., Qiao F., Zhao Y., Wang Y., Liu G. HMGB1 is activated in type 2 diabetes mellitus patients and in mesangial cells in response to high glucose // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. P. 6683-6691.